Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEDEUTUNG DES FAKTOR XIII FÜR DIE WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Martin Haiges
aus Bönnigheim

1980

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549627_0064

Aus der Chirurgischen Klinik und Poliklinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. L. Koslowski

TIEREXPERIMENTELLE UNTERSUCHUNGEN ZUR BEDEUTUNG DES FAKTOR XIII FÜR DIE WUNDHEILUNG

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des
Doktorgrades der Medizin

der MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von

Martin Haiges
aus Bönnigheim

1980

Dekan:	Professor Dr. H. Heimann
1. Berichterstatter:	Professor Dr. D. Kummer
	(Professor Dr. L. Koslowski)
2. Berichterstatter:	Professor Dr. W. Heller

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145

Für die Überlassung des Themas danke ich
Herrn Prof. Dr. D. Kummer.

Für die Unterstützung danke ich
Herrn Dr. med. I. Bustamante.

INHALTSANGABE

		Seite
I.	EINLEITUNG	1
II.	ZUR BIOCHEMIE UND WIRKUNGS-WEISE DES FAKTOR XIII	4
	A. Aufbau und Wirkungsweise des Faktor XIII	4
	B. Ablauf der Wundheilung	7
III.	MATERIAL UND METHODE	8
	A. Faktor XIII-Substitution im Doppelblindversuch	8
	B. Versuchstiere	8
	C. Versuchsanordnung	9
	D. Operationstechnik	10
	E. Jejunostomie	11
	F. Gastrektomie	11
	G. Postoperative Behandlung nach Gastrektomien	13
	H. Entnahme des Anastomosenbereichs zur weiteren Aufarbeitung	14
	J. Die Berstungsdruckprüfung des Präparats	15
	K. Bestimmung der Faktor XIII-Konzentration	16
IV.	ERGEBNISSE	17
	A. Faktor XIII-Verlaufskontrollen ohne Substitution	17
	1. Jejunostomien	17
	a) Berstungsdruck	17
	b) Faktor XIII-Verlauf	19
	2. Gastrektomien	20
	a) Beurteilung des postoperativen Situs / Berstungsdruck	20
	b) Faktor XIII-Verlauf	22

Seite

B. Verlaufsbeobachtungen nach Gastrektomien mit und ohne Faktor XIII-Substitution 23

1. Kaninchen mit viertägigem postoperativem Intervall 24

2. Kaninchen mit zehntägigem postoperativem Intervall 26

3. Faktor XIII-Verlauf der gastrektomierten Kaninchen unter Substitution von (A) und (B) 29

4. Statistische Auswertung der Ergebnisse 33

V. DISKUSSION 36

VI. ZUSAMMENFASSUNG 44

VII. LITERATURVERZEICHNIS 45

I. EINLEITUNG

Eine große Anzahl von Faktoren gestalten den natürlichen Vorgang der Wundheilung. Nach dem Setzen einer Wunde wird das plasmatische Gerinnungssystem aktiviert. Die letzte Stufe des Blutgerinnungsablaufs ist die Umwandlung von löslichem in unlösliches Fibrin.

Den für diese Umwandlung verantwortlichen Prozeß erkannten als erste LAKI und LORANT 1948 (32). Notwendige Substanzen sind dabei Calcium-Ionen und ein von ihnen postulierter Faktor, der später als Blutgerinnungsfaktor XIII oder fibrinstabilisierender Faktor (FSF) bezeichnet wurde.

Es gelang erst in den 60er Jahren, diesen Faktor zu isolieren und seine chemische Zusammensetzung zu erforschen (1). Später wurden Verfahren zur Bestimmung des Faktor XIII im Serum beschrieben (5, 14, 16, 19, 27, 38).

Nach chirurgischen Eingriffen konnten mehrere Autoren einen wesentlichen Abfall des Faktor XIII-Spiegels im Serum feststellen (9, 15, 26, 44, 46). Besonders nach großen Magenoperationen und Strumektomien sinkt der Faktor XIII-Spiegel stark ab (9, 15), weniger nach Eingriffen an Knochen, Darm, Gallenblase (20).

Die Beobachtung, daß bei Patienten mit postoperativen Wundheilungsstörungen besonders niedrige Faktor XIII-Serumkonzentrationen gemessen wurden, ließ einen engen Zusammenhang zwischen Wundheilungsstörungen und Faktor XIII-Konzentration vermuten (26, 44, 46, 47). Nachdem es gelungen war, F XIII in ausreichender Menge aus Placenta zu gewinnen (5), versuchten mehrere Autoren, durch postoperative Substitution von F XIII die Wundheilung zu beeinflussen.

Dies geschah durch:

a) lokale Anwendung als Teil eines Gewebeklebers und anschließende Bestimmung der Reißfestigkeit im Tierversuch (7, 28, 35, 36, 43);

b) Versuche anhand von Zellkulturen (13);

c) systematische Anwendung und Prüfung durch Reißversuche von Haut-, Faszien- und Muskelnähten im Tierexperiment (2, 3, 28, 29, 35, 45);

d) systematische Anwendung und Beurteilung der Häufigkeit von postoperativen Wundheilungsstörungen bei größeren Eingriffen in der Klinik (20, 22, 52).

Bei den klinischen Untersuchungen ergab sich zwar eine Verminderung der postoperativen Wundheilungsstörungen, die Versuchsbedingungen ließen sich jedoch nicht standardisieren.

In den Tierversuchen konnte ein Untersucher bei Messung der Reißfestigkeit von Rectusfascie bei Kaninchen postoperativ keine Verbesserung durch F XIII-Substitution erzielen (45), während andere bei Versuchen an Muskel-, Faszien- und Hautwunden bei Ratten eine Erhöhung der Reißfestigkeit durch F XIII-Gabe feststellten (2, 3, 28, 29, 35). Allerdings war bei allen diesen Versuchen der postoperative F XIII-Abfall so gering, daß durch die Substitution nicht ein Defizit ausgeglichen, sondern ein Mehrfaches der Normalkonzentration erzielt wurde.

Bei eigenen Versuchen sollte ein Eingriff am Versuchstier ausgeführt werden, bei dem postoperativ ein starker F XIII-Abfall auftritt. Dieser F XIII-Mangel wird in der Therapie-Gruppe durch Substitution aufgehoben, um Vergleiche mit der unbehandelten Kontrollgruppe ziehen zu können. Es sollte dabei die Möglichkeit gegeben sein, in einem

standardisierten Meßverfahren nach einer bestimmten postoperativen Heilungsdauer die Qualität der Heilung zu bestimmen und vergleichbar zu machen. Außerdem sollte ein operativer Eingriff ausgewählt werden, bei dem es normalerweise zu einer hohen Rate an postoperativen Wundheilungsstörungen kommt, so daß durch deren Häufigkeit mit und ohne F XIII-Substitution eine weitere Bewertungsmöglichkeit gegeben ist.

Alle diese Bedingungen schienen am besten durch Tierversuche mit totaler Gastrektomie und anschließender ösophagoduodenaler Anastomose gewährleistet. Bei gastrektomierten Patienten in der Klinik wurde postoperativ ein starker F XIII-Abfall festgestellt (9, 15, 20, 26, 44). Anastomosen am Ösophagus gelten als besonders anfällig für postoperative Wundheilungsstörungen (11, 23, 49). Durch Messung des Berstungsdrucks der Anastomose nach einem bestimmten postoperativen Intervall läßt sich eine Aussage über die Qualität ihrer Heilung machen.

II. ZUR BIOCHEMIE UND PHYSIOLOGIE DER WUNDHEILUNG

A. Aufbau und Wirkungsweise des Faktor XIII

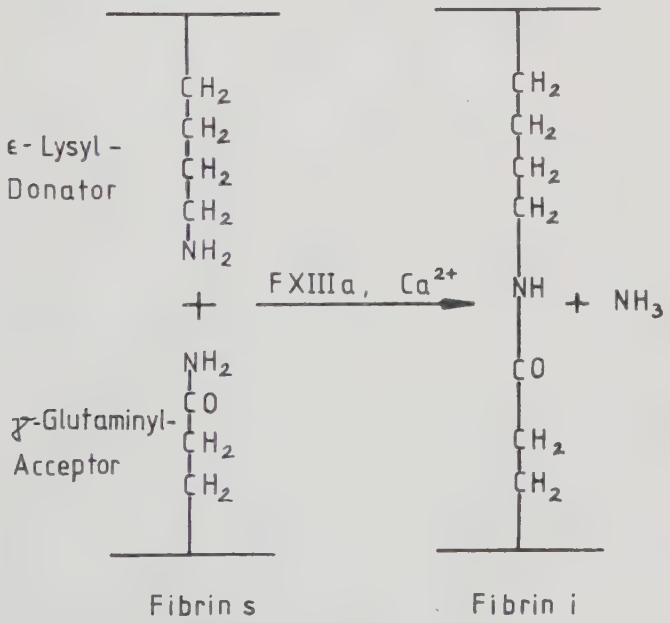
Außer im Plasma findet man Fibrin stabilisierenden Faktor in Thrombozyten, Erythrozyten, Arterienwänden und Plazenta sowie in geringer Konzentration in verschiedenen anderen Geweben. Der Gehalt an aktivierbarem Faktor XIII verteilt sich im Verhältnis 1:1 auf Plasma und Thrombozyten. Thrombozyten-Faktor XIII wird in den Megakaryozyten gebildet, während die Bildung des plasmatischen Faktor XIII in der Leber zwar angenommen wird, aber nicht als gesichert gilt (41).

Plasma-Faktor XIII wird zusammengesetzt aus zwei Untereinheiten A und einer Untereinheit S (Summenformel A_2S), die durch kovalente Bindungen vereinigt sind. Die Untereinheiten A, Polypeptidketten mit einem Molekulargewicht von 80.000 stellen das aktive Zentrum des F XIII dar. Die Untereinheit S, eine Polypeptidkette mit Molekulargewicht 180.000, hat keine fibrinvernetzende Aktivität und bildet möglicherweise das Transportprotein für F XIII im Plasma. Aus Thrombozyten und Placenta gewonnener F XIII besteht nur aus zwei Untereinheiten A, die nicht durch kovalente Bindungen zusammengehalten werden (41). Die Durchschnittskonzentration von Plasma-F XIII liegt beim Menschen um 2 mg/100 ml. (41)

Bei der Gerinnung wird die Untereinheit S vom Plasma-F XIII abgesprengt und erscheint unverändert im Serum, während Untereinheit A sich nicht mehr im Serum nachweisen läßt (49). Plasma-Faktor XIII liegt als Proenzym vor und wird erst unter Einfluß von Thrombin und in Gegenwart von Ca^{++} zu aktiver Plasmatransglutaminase überführt (F XIIIa) (41).

Fibrinogen wird während des Gerinnungsvorgangs durch Thrombin und Ca^{++} in Fibrinmonomere aufgespalten, die sich zunächst über Wasserstoffbrücken zu Längsketten zusammenlagern (Fibrin s). Zwischen zwei sich jeweils gegenüberliegenden γ-Glutaminylresten und ε-Aminogruppen des Lysins werden unter Freisetzung von Amoniak Peptidbindungen geknüpft. Als Katalysator wirkt F XIII a. Es entsteht ein kovalent vernetztes, dreidimensionales Fibringerüst, das in Harnstoff unlöslich ist (Fibrin i).

Transamidationsreaktion zur Fibrinvernetzung



Die Quervernetzung des Fibrins ist Voraussetzung für das Einwachsen von Fibroblasten in den Fibrinfilm. Beim noch unvernetzten Fibrin können sich die proteasereichen Fibroblasten nicht fest genug im Fibrinnetz verankern, weil es nach proteolytischem Angriff leichter zerfällt als Fibrinstränge mit gegenseitiger - (Glutaminyl-) - Lysinbindung (49). Außerdem wird unvernetztes Fibrin leichter von Plasmin angegriffen und wieder aufgelöst.

Bei physiologischen Faktor XIII-Konzentrationen sowie optimalen Thrombin- und Ca^{++}-Konzentrationen ist die vollständige Vernetzung in zwei Stunden abgeschlossen (41).

B. Ablauf der Wundheilung

In der proliferativen Phase der Wundheilung, ab dem 2. Tag nach Verletzung, sorgt die Fibrinfaser für ein gerichtetes Wachstum der in das Blut-Fibrin-Gerinnsel einsprossenden Fibroblasten. Die Fibroblasten sezernieren hexosaminhaltige saure Mucopolysaccharide, die die neue amorphe Grundsubstanz bilden. Diese Grundsubstanz steuert als Matrix die Ausformung der kollagenen Fasern, die als Protofibrillen von den Fibroblasten abgesondert und polymerisiert werden (30, 49).

In der reparativen Phase der Wundheilung, ab dem 6. Tag nach Verletzung, reifen die kollagenen Fasern aus. Je mehr Kollagenfasern gebildet sind, desto geringer ist die Anzahl der Fibroblasten im Gewebe (25, 30).

Es folgt Fibrinolyse durch Plasminogenaktivatoren in Kapillarendothelzellen, dann die Epithelialisierung durch Mitose und Wanderung von Zellen auf der Gleitbahn verflüssigten Fibrins als Abschluß der Wundheilung. Die Reißfestigkeit der Wunde steigt parallel mit dem Kollagengehalt und erreicht ihr Maximum nach 12 bis 15 Tagen, wobei jedoch die Festigkeit des normalen Gewebes nur zu 80 % erreicht wird. Hemmend auf die Wundheilung wirken besonders Steroid-Behandlung, Antikoagulantien, Thyroxin, Vitamin E, Diabetes, Eisenmangel, Hypoproteinämie, Leberschäden und Hypothermie (30). Als Ursache für postoperative Komplikationen durch gestörte Wundheilung stellte SCHRAMM 1977 eine Liste von 11 Risikofaktoren zusammen, wobei ab dem gleichzeitigen Auftreten von 5 dieser Faktoren mit einem erhöhten Platzbauchrisiko nach Abdominaloperationen gerechnet werden muß (45).

III. MATERIAL UND METHODE

A. Faktor XIII-Substitution im Doppelblindversuch

Es wurden 2 verschiedene Substanzen, (A) und (B), von der Firma Behringwerke AG zur Verfügung gestellt. Es handelte sich um je 2 mg Trockensubstanz, die in 4 ml aqua ad inj. aufgelöst und sofort i.v. injiziert wurden. Eine davon enthielt die in 250 ml Humanplasma enthaltene Menge an Faktor XIII-Konzentrat, die andere eine entsprechende Menge an Albuminlösung ohne Faktor XIII. Die Zugehörigkeit zu (A) oder (B) war den Untersuchern bei Versuchsdurchführung nicht bekannt und wurde erst nach Abschluß der Versuche bekanntgegeben. Den Versuchstieren wurde unmittelbar postoperativ sowie an allen folgenden Tagen je 1/2 Ampulle (A) bzw. (B) pro Tag injiziert, das entspricht einer täglichen Menge von in 125 ml Humanplasma enthaltenem Faktor XIII für die substituierten Tiere.

B. Versuchstiere

Als Versuchstiere wurden gemischtrassige Kaninchen beiderlei Geschlechts verwendet. Das präoperative Gewicht lag zwischen 3.600 und 5.450 Gramm. Gefüttert wurden die Tiere präoperativ und ab dem 4. postoperativen Tag mit einem Standard-Kaninchenfutter. Sie erhielten Wasser ad libidum präoperativ und ab dem 2. postoperativen Tag. Aufgenommene Wassermengen sowie abgesetzte Exkremente konnten in den verwendeten Einzelkäfigen kontrolliert werden.

C. Versuchsanordnung

In Vorversuchsreihen wurde ein geeignetes Versuchsmodell am Kaninchen entwickelt. Dabei wurden bei Jejunostomien und Gastrektomien die günstigste Operations- und Narkosetechnik, der postoperative F XIII-Verlauf sowie geeignete Intervalle bis zur Präparatentnahme und Anastomosenprüfung ermittelt.

Aufgrund dieser Vorversuche wurden 52 Gastrektomien in folgender Einteilung durchgeführt:

1) 4 Versuchstiere, keine Substitution, Probenentnahme am 4. postoperativen Tag.

2) 4 Versuchstiere, keine Substitution, Probenentnahme am 10. postoperativen Tag.

3) 12 Versuchstiere, (A)-Substitution, Probenentnahme am 4. postoperativen Tag.

4) 12 Versuchstiere, (B)-Substitution, Probenentnahme am 4. postoperativen Tag.

5) 11 Versuchstiere, (A)-Substitution, Probenentnahme am 10. postoperativen Tag.

6) 9 Versuchstiere, (B)-Substitution, Probenentnahme am 10. postoperativen Tag.

D. Operationstechnik

Narkose:

Zur Narkosevorbereitung wurde den Tieren 1/2 Stunde vor Operationsbeginn 1/4 Ampulle (= 0,25 mg) Atropinsulfat intramuskulär injiziert. Auf präoperative Nüchternheit konnte nicht geachtet werden, da bei der großen Speicherkapazität des Kaninchenmagens selbst nach 2-tägiger Nahrungskarenz noch Speisebrei im Magen anzutreffen war.

Als Narkoseverfahren wurde eine Halothan-Inhalationsnarkose nach intravenöser Einleitung mit Barbiturat gewählt. Ein intravenöser Zugang wurde dem Kaninchen über eine große Ohrvene mittels einer Butterfly-Kanüle gelegt. Das I.v.-Narkotikum war Nembutal^{R}(Pentobarbital-Na) in einer Lösung von 30 mg/ml, das dem Kaninchen in einer Menge von 20 - 25 mg/kg Körpergewicht initial verabreicht wurde.

Halothan wurde über ein Inhalationsgerät im halbgeschlossenen System verabreicht, in einer Anfangskonzentration von 2 Vol%, die im Laufe der Operation auf 1/2 Vol% reduziert wurde. Lachgas und Sauerstoff wurden mit 3 l N_2O/min und 2 l O_2/min eingestellt. Das Versuchstier atmete spontan.

Über den intravenösen Zugang wurde während der Operation 25 - 30 ml/kg KG isotonische Kochsalzlösung infundiert, um einem Volumenmangelschock bei den Gastrektomien vorzubeugen.

E. Jejunostomie

Nach Zugang durch einen medianen Bauchschnitt wurde das Jejunum an einer Stelle zwischen den Versorgungsgebieten zweier Mesenterialarterienäste durchtrennt. Anschließend wurde eine End-zu-End-Anastomose in einreihig invertierender Technik mit Polyglaktin- (Vicryl^{R}) Einzelknopfnähten der Stärke 5/0 ausgeführt. Die Operationsdauer betrug 25 Minuten, der durchschnittliche Blutverlust 5 ml.

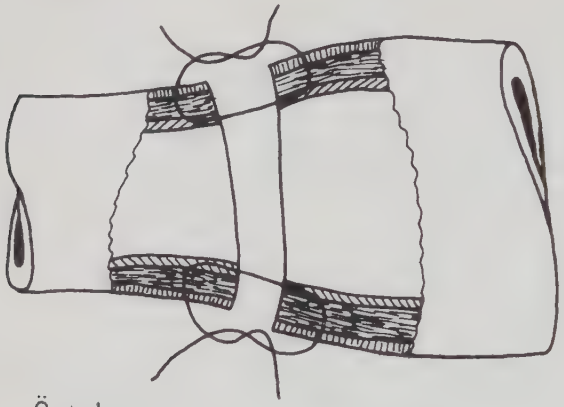
F. Gastrektomie

Der operative Zugang erfolgte über einen 15 cm langen medianen Bauchschnitt. Freipräparieren des Magens unter Unterbindung der versorgenden Gefäße über Rinne und Dechamps. Vom großen Netz wurde der am Magen hängende Teil mitreseziert, die Milz wurde nicht entfernt. Nach vollständiger Skelettierung des Magens wurde der Ösophagus unmittelbar proximal der Cardia sowie das Duodenum knapp distal des Pylorus abgetrennt und der Magen entfernt.

Auf ein Abklemmen der Stumpfenden wurde verzichtet, da die beabsichtigte Anastomosennaht nur bei nicht vorgeschädigten Wundrändern ausgeführt werden kann. Das duodenale Stumpfende konnte spannungsfrei bis zum Ösophagus hochgezogen werden.

Es wurde eine einreihige Darmnaht in modifizierter Stoß-auf-Stoßtechnik nach Lambert ausgeführt. Muscularis und Serosa wurden dabei durchstochen, Mucosa nur gefaßt aber nicht durchstochen, so daß der Faden nicht durchs Darmlumen verlief. Als Nahtmaterial diente Polyglaktin (Vicryl^{R}) in der Größe 4/0 atraumatisch.

Ösophago - duodenale Anastomose in Nahttechnik nach Lambert



Eine primäre Prüfung auf Dichtigkeit der Anastomose war dadurch möglich, daß einströmende Galle die Verbindung sofort von innen mit geringem Druck belastete.

Nach mehrmaligem Ausspülen der Wundhöhle mit physiologischer Kochsalzlösung erfolgte Verschluß der Bauchwunde in zwei Schichten.

Die gesamte Operationsdauer betrug eine Dreiviertelstunde, der durchschnittliche Blutverlust lag bei 40 ml.

G. Postoperative Behandlung nach Gastrektomien

Postoperativ kam es zu einer Schwellung und dadurch vorübergehenden Stenose im Anastomosenbereich, die bei oraler Nahrungsaufnahme zu Regurgitation und Aspiration von Nahrungsbestandteilen führen konnte. Deshalb wurde den Tieren bis zum 2. postoperativen Tag kein Wasser, bis zum 4. Tag kein Futter gegeben. Die fehlenden Flüssigkeitsmengen wurden bis zum 3. postoperativen Tag durch subcutane Injektionen von täglich 60 ml 5 %iger Glucoselösung plus 120 ml Ringerlösung ersetzt. Kotabgang konnte in den meisten Fällen ab dem 3. postoperativen Tag beobachtet werden, anfangs von schleimiger, später wieder von fester Konsistenz.

Die erste Substitution mit (A) oder (B) erfolgte unmittelbar postoperativ, die weiteren im 24-Stundenabstand bis zum Tötungstag. Je 2 ml der Lösung wurden in eine Ohrvene injiziert. Vor der Injektion wurde den Tieren 1 ml Citratblut (Verhältnis 10:1) zur Bestimmung des F XIII-Gehalts im Blut abgenommen. Nach mehrfach wiederholten Blutabnahmen waren die Ohrvenen der Kaninchen oft so geschädigt, daß auf weitere Proben verzichtet werden mußte.

Die Blutproben wurden sofort nach der Abnahme bei 3.500 U/min 10 Minuten lang zentrifugiert und das gewonnene Plasma bei -21°C bis zur F XIII-Bestimmung zwischengelagert.

Zur Überwachung während der postoperativen Phase wurde für jedes Tier ein Verlaufsbogen angelegt, auf dem sämtliche Beobachtungen verzeichnet wurden.

H. Entnahme des Anastomosenbereichs zur weiteren Aufarbeitung

Zur Probenentnahme nach Jejunostomien wurde die Anastomosenstelle aufgesucht und je 5 cm vor und hinter der Anastomose der Darm durchtrennt.

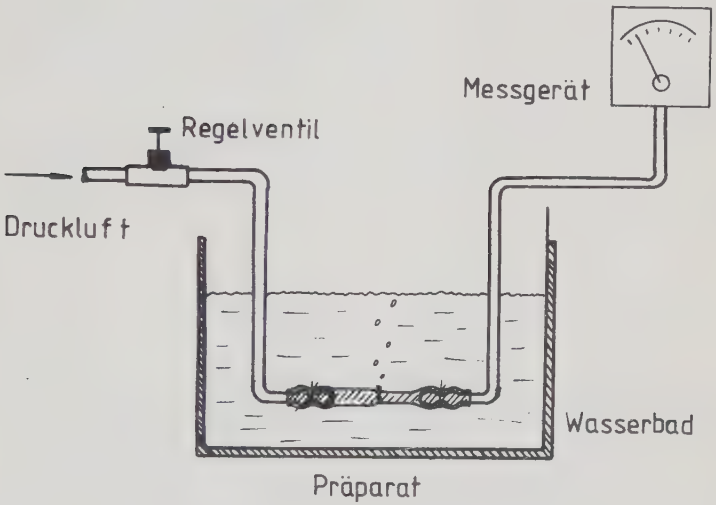
Zur Probenentnahme nach Gastrektomien wurde die Pleura- und die Bauchhöhle eröffnet. Der Ösophagus wurde in Höhe der Bifurcatio tracheae und das Duodenum 5 cm distal der Anastomosenstelle durchtrennt. Das ganze Präparat konnte dann durch den Hiatus ösophageus nach unten entfernt werden.

Gleichzeitig wurde dabei besonders geachtet auf:

- Entzündungszeichen in Pleura oder Peritoneum,
- Minderdurchblutung oder Cholestasezeichen am Leberparenchym,
- Stenosen des Choledochus oder des Dünndarms,
- Zeichen der Nahtinsuffizienz,
- stärkere Verwachsungen im Anastomosenbereich,
- Abszeßbildung im Anastomosenbereich,
- Zeichen der Minderdurchblutung im Anastomosenbereich,
- Hämatome und Serome.

J. Die Berstungsdruckprüfung des Präparats

Die Berstungsdruckprüfung erfolgte in einer speziellen Meßanordnung unmittelbar nach Entnahme des Präparats.



In einer mit isotonischer Kochsalzlösung gefüllten durchsichtigen Kunststoffwanne waren zwei verschiedengroße, gebogene Glasröhren von 7 mm und 4 mm Durchmesser eingebracht, über deren Spitzen die Präparatenden gestülpt waren, der ösophageale Teil am dünneren, der duodenale Teil am dickeren Rohr. Die Verbindungen waren mit Nahtumschlin-

gungen luftdicht gesichert. Die duodenale Seite war über einen Flowmeter und ein Nadelventil an einer Druckluftleitung angeschlossen. Von der ösophagealen Seite führte ein Schlauch zu einem Druckmeßgerät.

Der Druck in der Meßanordnung wurde nun stetig um 100 mm Hg/min erhöht und dabei das Präparat beobachtet. Das Präparat blähte sich zunächst auf, schließlich zeigten austretende Luftblasen das Undichtwerden der Anastomose an, oder aber es kam zu einem plötzlichen Platzen des Präparats. Als Berstungsdruck wurde bezeichnet entweder der beim Auftreten der ersten Luftbläschen gemessene oder der maximale, kurz vor dem Platzen gemessene Druck. Die Stelle der Undichtigkeit am Präparat wurde registriert.

K. Bestimmung der Faktor XIII-Konzentration

Die abgenommenen Plasma-Proben wurden bis zur F XIII-Bestimmung bei -21°C aufbewahrt. Zu Beginn der Analysen wurden die Proben im Wasserbad bei 37°C aufgetaut. Die F XIII-Bestimmung erfolgte mit Hilfe des F XIII-Schnell-Testsystems der Firma Behring, Marburg. Die ermittelten Werte wurden verglichen mit dem normalen F XIII-Gehalt von Kaninchenplasma, das gleich 100 % gesetzt wurde. Durch eine Erweiterung der Verdünnungsreihe im Testansatz konnten die Werte 25%, 37,5 %, 50 %, 75 %, 100 %, 150 % und 200 % F XIII im Vergleich zur Norm quantitativ bestimmt werden.

IV. ERGEBNISSE

A. Faktor XIII-Verlaufskontrollen ohne Substitution

1. Jejunostomien

a) Berstungsdruck

Bei den jejunostomierten Kaninchen mit postoperativen Intervallen von 3 - 40 Tagen ergaben sich bezüglich Wundverhältnissen und postoperativer Druckbelastung an der Anastomose folgende Daten:

Kaninchen Nr.	Postop. Interv.	Berstungsdruck (mm Hg)	Klinische Beobachtung
12	3 Tg	25	Abszeß an der Nahtstelle
14	3 Tg	40	gute WV, Riß an der Nahtstelle
15	4 Tg	35	gute WV, Riß an der Nahtstelle
16	6 Tg	120	Riß am Mesenterialansatz neben der Naht
17	7 Tg	90	Riß an der Naht
18	8 Tg	130	Riß am Mesenterialansatz
19	10 Tg	70	kl. Abszeß an der Nahtst.
20	10 Tg	165	gute WV, Riß am Mesenterialansatz
21	12 Tg	180	am Mesenterialansatz geplatzt
24	19 Tg	120	am Mesenterialansatz geplatzt
25	28 Tg	180	am Mesenterialansatz geplatzt, Naht kaum erkennb.
26	35 Tg	140	Nahtstelle nicht erkennb.
27	40 Tg	175	Druckprüfung an bel. Stelle

Die Kaninchen tolerierten den Eingriff sehr gut. Bei zwei Kaninchen hatten sich im Bereich der Nahtstelle kleine, gekapselte Abszesse gebildet, die zwar nicht zur Nahtinsuffizienz, aber zu einer wesentlich geringeren Druckbelastungsfähigkeit führten. Bei den anderen Kaninchen konnten gute Wundverhältnisse mit nur geringen Fibrinauflagerungen beobachtet werden. In keinem Fall zeigten sich Nekrosen am Darmgewebe aufgrund mangelhafter Gefäßversorgung.

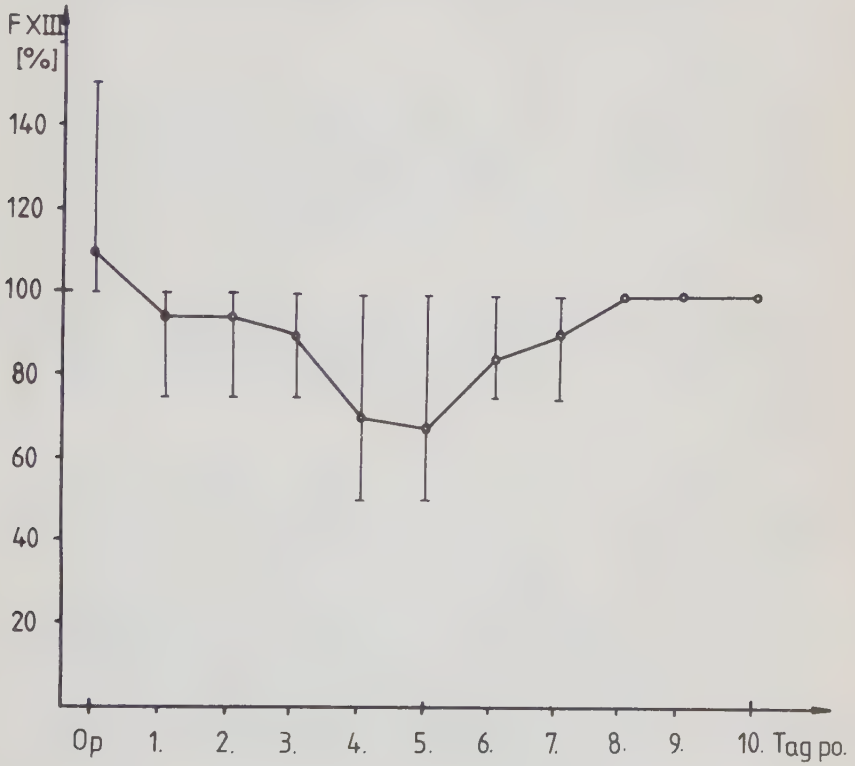
Bei postoperativen Intervallen von 6 - 8 Tagen und darüber zeigte es sich, daß bei der Druckprüfung der Darm nicht direkt an der Nahtstelle, sondern im Darmabschnitt vor oder hinter dieser, meist im Bereich des Mesenterialansatzes, platzte. Das bedeutet, daß die Nahtstelle zu diesem Zeitpunkt bereits eine höhere Festigkeit aufwies als das umliegende Gewebe und deshalb nicht mehr zu Vergleichszwecken herangezogen werden konnte. Bei zwei Langzeitversuchen mit postoperativen Intervallen von 35 und 40 Tagen waren die Nahtstellen nicht mehr aufzufinden. Druckmessungen an beliebigen Stellen des Jejunums ergaben im Durchschnitt die gleichen Werte wie bei postoperativen Intervallen von 8 - 12 Tagen.

4 Kaninchen starben frühzeitig an Komplikationen, zwei davon intraoperativ durch Überdosierung von Narkosemitteln, eines durch Peritonitis bei Nahtinsuffizienz sowie eines durch Ileus.

b) Faktor XIII-Verlauf

Bei der Bestimmung der F XIII-Konzentration von 8 Kaninchen bis zum 10. Tag nach der Operation ergaben sich folgende Mittelwerte:

p.o. Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F XIII %	110	94	94	90	70	68,7	85	91	100	100	100



Der Verlauf zeigt einen postoperativen Abfall der F XIII-Werte mit einem deutlichen Minimum von etwa 70 % am 4. und 5. postoperativen Tag, einem anschließenden Anstieg und Normalisierung der F XIII-Konzentration im Blut bereits am 8. postoperativen Tag.

2. Gastrektomien

a) Beurteilung des postoperativen Situs / Berstungsdruck

Der im Vergleich zu den Jejunostomien wesentlich größere Eingriff belastete die Versuchstiere erheblich, was sich besonders in der postoperativen Infektanfälligkeit und anderen Komplikationen auswirkte. Es kam häufiger zu Abszessen, Nahtinsuffizienzen und auch Nekrosen. Der distale Ösophagus war häufiger geschädigt als das proximale Jejunum.

Bei Inspektion des Bauchraumes fanden sich starke Fibrinauflagerungen, die bei postoperativen Intervallen von über 5 Tagen oft zu starken Verwachsungen geführt hatten, so daß es schwierig war, die Anastomosenstelle zu lokalisieren und unbeschädigt herauszutrennen.

Zwei Kaninchen, die sofort nach der Operation wieder Nahrungs- und Flüssigkeitszufuhr erhielten, kamen ad exitum. Daher wurde bei den weiteren Versuchen eine zweitägige Flüssigkeits- und eine viertägige Nahrungskarenz eingeführt.

Bei den Druckprüfungen konnte beobachtet werden, daß das Präparat immer zuerst an der Nahtstelle und nicht im umliegenden Gewebe undicht wurde, auch bei den längsten postoperativen Intervallen von 20 Tagen. Es zeigte sich eine gewisse Zunahme der Druckfestigkeit in Abhängigkeit von der Dauer des postoperativen Intervalls, die allerdings jenseits des 7. - 10. Tags unerheblich war. Die Absolutwerte des Berstungsdruckes lagen dann etwas höher als bei den Jejunostomien.

Acht Kaninchen starben frühzeitig an Komplikationen, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Naht standen, und

konnten deshalb in die Wertung nicht aufgenommen werden:

Jeweils ein Versuchstier starb

- intraoperativ durch Überdosierung von Narkosemitteln;
- am 1. postoperativen Tag durch akutes Nierenversagen nach starkem Blutverlust;
- am 2. postoperativen Tag durch Pneumonie;
- am 2. postoperativen Tag durch schwere Peritonitis bei Nahtinsuffizienz.

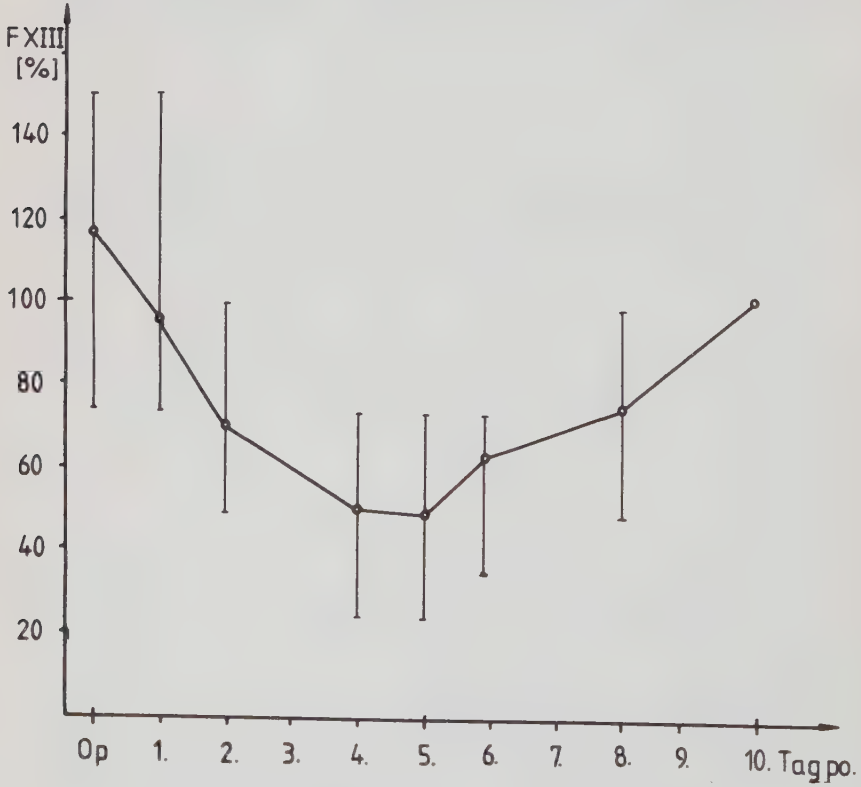
Je zwei Versuchstiere starben

- intraoperativ durch Pneumothorax bei der Präparation des Ösophagus;
- am 2. postoperativen Tag durch Verschlußikterus bei Choledochusstenose nach kurzzeitiger intraoperativer Abklemmung des Choledochus.

b) Faktor XIII-Verlauf

Bei der Bestimmung der F XIII-Werte von 10 der gastrektomierten Kaninchen ergaben sich folgende Mittelwerte:

p.o. Tag	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
F XIII %	117,5	96,4	70,8	-	50	50	62,5	-	75	-	100



Der postoperative F XIII-Verlauf nach Gastrektomien zeigt einen deutlicheren Abfall in den ersten Tagen als bei Jejunostomien. Ebenso wie dort, wird auch hier ein Minimum am 4. - 5. postoperativen Tag erreicht, das mit 50 % allerdings wesentlich niedriger liegt. Die Werte steigen dann langsamer wieder an und erreichen erst am 10. postoperativen Tag wieder den Bereich von 100 %.

B. Verlaufsbeobachtungen nach Gastrektomien mit und ohne Faktor XIII-Substitution

Bei den Therapieversuchen wurden ausschließlich Gastrektomien durchgeführt.

Es wurde ein kurzes postoperatives Intervall von 4 Tagen und ein längeres von 10 Tagen bis zur Berstungsdruckmessung gewählt. Längere Intervalle erschienen nicht notwendig, da sich der Berstungsdruck nach 10 Tagen nicht mehr wesentlich änderte.

Da bei einigen Tieren durch Nahtinsuffizienz kein Druckwert zu ermitteln war und zudem einige frühzeitig an Komplikationen starben, wurde die Zahl der Tiere pro Versuchsgruppe auf 12 - 13 erhöht. Von den 70 operierten Tieren starben 18 (25,7 %) verfrüht an Komplikationen, die nicht in direktem Zusammenhang mit der Naht standen, und konnten nicht in die Wertung aufgenommen werden. Todesursachen waren: schwere eitrige Pneumonien, Nierenversagen, intraoperative Blutungen, Aspiration von Mageninhalt, Embolien.

1. Kaninchen mit viertägigem postoperativem Intervall

Kaninchen Nr.	Substitution 2 ml/Tag	p.o. Intervall	Berstungsdruck (mm Hg)	klinische Beobachtung
112	A	4	100	gute WV
113	A	4	70	gute WV
114	A	4	110	gute WV
118	A	4	40	gute WV
119	A	4	80	gute WV
120	A	4	130	gute WV
126	A	4	110	gute WV
116	A	4	-	Abszeß
117	A	4	-	Nekrose dist. Ösophagus
122	A	4	-	Abszeß
123	A	4	-	Abszeß
124	A	4	-	Nahtinsuffizienz
151	B	4	110	gute WV
153	B	4	135	gute WV
150	B	4	90	gute WV
152	B	4	145	gute WV
154	B	4	115	gute WV
156	B	4	95	gute WV
158	B	4	110	gute WV
160	B	4	140	gute WV
161	B	4	140	gute WV
155	B	4	-	Ösophagusnekrose
159	B	4	-	Abszeß
163	B	4	-	Abszeß
101	Leerwert	4	80	gute WV
102	Leerwert	4	80	gute WV
105	Leerwert	4	100	gute WV
103	Leerwert	4	-	Ösophagusnekrose

Nach 4 Tagen stellten sich die Wundverhältnisse im Bauchraum übersichtlich dar. Nur leichte Fibrinbeläge überzogen die Nahtstelle und die Wundfläche am resezierten Magenmesenterium. In der makroskopischen Beurteilung konnte kein Unterschied zwischen der Gruppe, die mit (A) und derjenigen, die mit (B) substituiert war, bzw. der Leerwertgruppe festgestellt werden.

Die gemessenen Druckwerte bei den komplikationslos verheilten Nähten schwankten stark:

bei Gruppe (A)	zwischen 40 und 130 mm Hg,
bei Gruppe (B)	zwischen 90 und 145 mm Hg,
bei Leerwertgruppe	zwischen 80 und 100 mm Hg.

Arithmetischer Mittelwert:

Gruppe (A):	91,4 mm Hg (7 Messungen)
Gruppe (B):	120,0 mm Hg (9 Messungen)
Leerwertgruppe:	87,0 mm Hg (3 Messungen)

Abszeßbildungen wurden nur im Bereich der Ösophagoduodenostomie beobachtet und waren Folge einer Nahtinsuffizienz. Die Abszesse waren stets abgekapselt, jedoch wurde schon bei geringer Belastung durch Druckprüfung die darunterliegende Anastomosenstelle undicht. Andere Wundheilungsstörungen wie Serome, Hämatome, Wunddehiszenz bzw. Platzbauch konnten bei keinem der Versuchstiere beobachtet werden.

Wundheilungsstörungen zeigten sich in

Gruppe (A) bei 5 Tieren (42 %)
Gruppe (B) bei 3 Tieren (25 %).

2. Kaninchen mit zehntägigem postoperativem Intervall

Kaninchen Nr.	Substitution 2 ml/Tag	Berstungsdruck (mm Hg)	klinische Beobachtung
211	A	160	gute WV
212	A	195	gute WV
214	A	150	gute WV
215	A	245	gute WV
220	A	180	gute WV
221	A	185	gute WV
223	A	195	gute WV
224	A	180	gute WV
216	A	-	Abszeß
217	A	-	Nekrose des Ösophagus
225	A	-	Abszeß
250	B	260	gute WV
251	B	240	gute WV
253	B	200	gute WV
254	B	210	gute WV
256	B	230	gute WV
258	B	205	gute WV
259	B	200	gute WV
263	B	190	gute WV
262	B	-	gedeckter Abszeß
201	Leerwert	170	gute WV
203	Leerwert	190	gute WV
204	Leerwert	220	gute WV
205	Leerwert	-	Nekrose des Ösophagus

Nach 10 Tagen waren im Bereich um die Anastomose erhebliche Verwachsungen zu beobachten. Wie bei den Untersuchungen nach kürzerem Intervall konnten auch hier makroskopisch keine Unterschiede zwischen Gruppe (A), Gruppe (B) und Leerwertgruppe festgestellt werden.

Bei den gut verheilten Nähten wurden Berstungsdrucke gemessen, die im Mittel 100 mm Hg höher lagen als nach viertägigem Intervall, bei

Gruppe (A): Berstungsdr. zwischen 150 und 245 mm Hg,
Gruppe (B): Berstungsdr. zwischen 190 und 260 mm Hg,
Leerwertgr : Berstungsdr. zwischen 170 und 220 mm Hg.

Arithmetrischer Mittelwert:

Gruppe (A):	186,3 mm Hg	(8 Messungen)
Gruppe (B):	216,9 mm Hg	(8 Messungen)
Leerwertgruppe:	190,0 mm Hg	(3 Messungen).

Die bei Kaninchen mit gestörter Wundheilung aufgetretenen Abszesse waren von einer kräftigen Kapsel umgeben, so daß Druckbelastungsversuche an diesen geschädigten Anastomosenstellen immer noch Werte von 60 - 95 mm Hg ergaben, die aber nicht gewertet wurden.

Wundheilungsstörungen fanden sich bei:

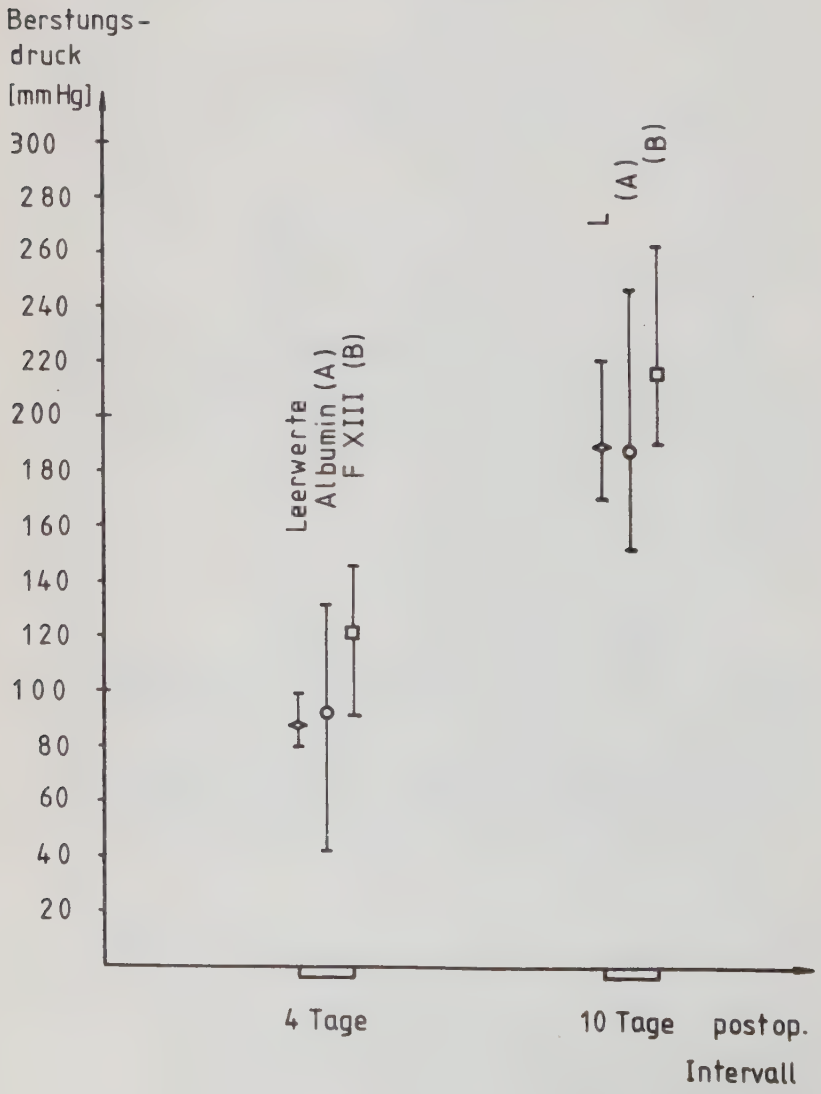
Gruppe (A) bei 3 Tieren (27 %)
Gruppe (B) bei 1 Tier (11 %).

Vergleicht man die Anzahl der Wundheilungsstörungen der Gruppe mit viertägigem und die der Gruppe mit zehntägigem Intervall, so ergibt sich:

Gruppe (A) bei 4 und 10 Tagen: 8 Tiere (34,8 %)
Gruppe (B) bei 4 und 10 Tagen: 4 Tiere (19,0 %).

Abhängigkeit des Berstungsdrucks vom postoperativen Intervall und der Substitution

(Mittelwerte und Streubereiche)



3. Faktor XIII-Verlauf der gastrektomierten Kaninchen unter Substitution von (A) und (B)

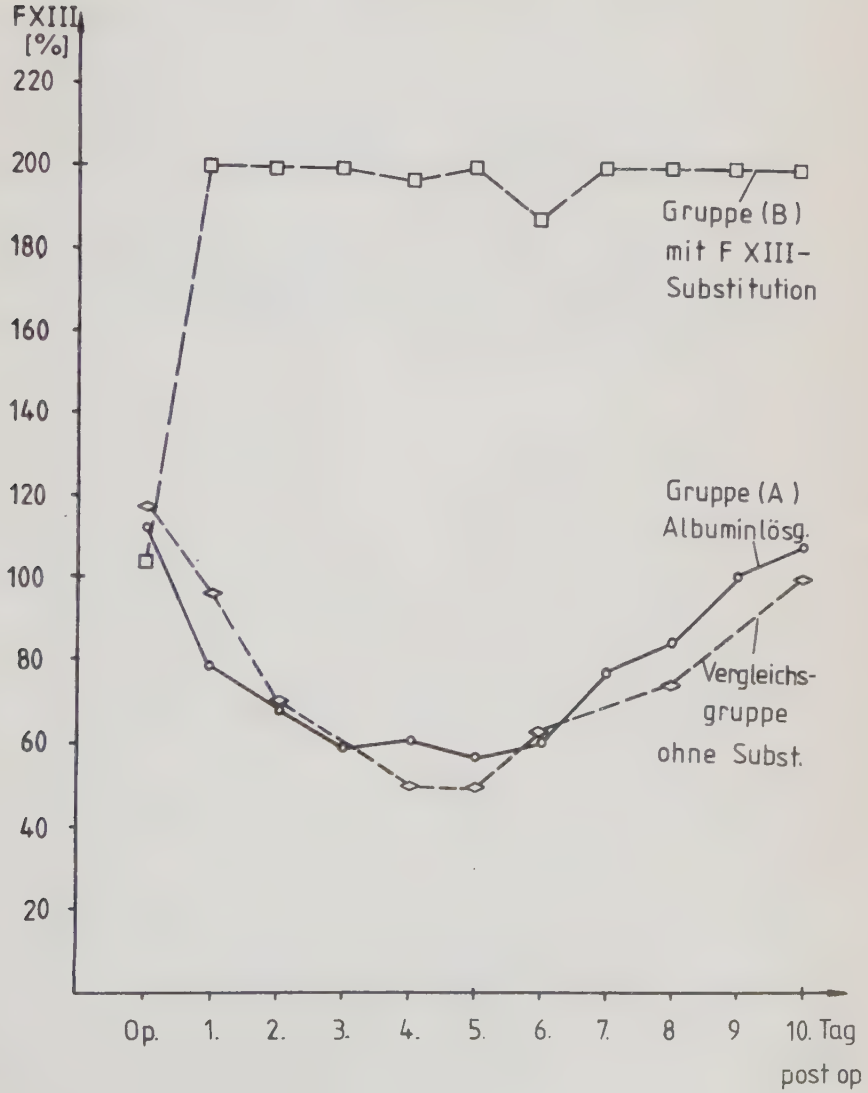
Die kontinuierliche Kontrolle der postoperativen F XIII-Werte ergab bei 22 (A)-substituierten Kaninchen folgende Werte:

Kaninchen Nr.	Faktor XIII-Werte am postoperativen Tag										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
211	100	100	75	75	37,5	50	50	100	-	100	-
212	100	100	100	-	-	75	-	-	100	-	100
214	100	50	-	-	-	-	-	100	100	-	-
215	75	50	50	50	25	75	75	75	50	-	100
216	150	100	100	100	100	75	75	50	-	-	-
217	100	-	-	75	75	-	-	100	100	-	100
221	100	75	75	37	-	-	50	-	75	-	100
223	75	50	50	50	37	25	50	50	75	-	100
224	75	75	50	50	50	37	-	-	75	-	100
225	150	-	75	-	-	50	-	75	100	-	150
112	150	100	75	75	50	-	-	-	-	-	-
113	200	100	-	-	100	-	-	-	-	-	-
114	100	100	50	50	-	-	-	-	-	-	-
116	100	75	50	-	37	-	-	-	-	-	-
117	150	100	-	75	-	-	-	-	-	-	-
118	200	-	-	-	100	-	-	-	-	-	-
119	100	50	50	-	-	-	-	-	-	-	-
120	75	37	-	37	-	-	-	-	-	-	-
122	100	-	75	-	37	-	-	-	-	-	-
123	75	75	37	37	-	-	-	-	-	-	-
124	100	100	75	-	75	-	-	-	-	-	-
126	100	-	100	50	-	-	-	-	-	-	-
arithm. Mittelwert	112,0	78,6	67,5	58,6	60,2	55,8	60,0	78,5	84,3	100,0	107,0

F XIII-Werte bei 18 mit (B) substituierten Kaninchen:

Kaninchen Nr.	Faktor XIII-Wert am postoperativen Tag										
	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
250	150	200	200	200	-	-	200	-	-	-	-
251	150	200	-	200	-	200	-	-	-	-	200
253	100	200	-	200	-	200	-	200	200	200	-
254	100	-	-	200	-	-	200	200	-	200	200
256	75	200	200	200	-	200	-	200	200	-	200
258	100	-	200	-	-	200	-	200	-	-	200
259	75	-	200	200	-	200	150	-	200	200	200
263	100	-	200	200	-	200	200	200	-	-	200
261	100	-	200	200	-	-	-	200	200	-	-
150	75	-	200	200	200	-	-	-	-	-	-
151	100	-	200	200	200	-	-	-	-	-	-
152	100	-	200	-	200	-	-	-	-	-	-
154	75	200	200	200	200	-	-	-	-	-	-
155	100	200	200	200	200	-	-	-	-	-	-
158	150	200	-	200	200	-	-	-	-	-	-
160	150	200	200	-	200	-	-	-	-	-	-
161	100	-	-	-	150	-	-	-	-	-	-
163	75	200	-	200	200	-	-	-	-	-	-
arithm. Mittelwert	104,2	200	200	200	193,7	200	187,5	200	200	200	200

Abhängigkeit des F XIII-Spiegels im Serum
von Substitution und postoperativem Intervall



Der F XIII-Verlauf bei den (A)-substituierten Tieren zeigte einen deutlichen Abfall in den ersten Tagen, ein Minimum von 50 - 60 % am 3. - 6. Tag und erreichte den Ausgangswert am 10. Tag wieder. Er entsprach damit dem bereits bei nicht-substituierten Tieren beobachteten Verlauf.

Bei den (B)-substituierten Tieren war der Anstieg auf 200 % schon am 1. postoperativen Tag deutlich. Auch im weiteren Verlauf blieb er auf dieser Höhe.

Nach Auswertung dieser F XIII-Messung war eindeutig, daß Substanz (B) das F XIII-Konzentrat, Substanz (A) die als Vergleichsubstanz dienende Albuminlösung enthielt, was von den Behring-Werken bestätigt wurde.

4. Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur statistischen Auswertung der Ergebnisse wurde der Student-t-Test angewendet.

Es wurde bei den 4 Gruppen:

4 Tage (A)-Substitution (Albuminlösung)
4 Tage (B)-Substitution (F XIII)
10 Tage (A)-Substitution (Albuminlösung)
10 Tage (B)-Substitution (F XIII)

die Standardabweichung, bei den

2 Vergleichsgruppen

die gemeinsame Standardabweichung, der Freiheitsgrad und die Signifikanz p der Differenzen bestimmt.

Rangliste der Meßwerte (x)

4-tägiges Intervall:

A	40	70	80	100	110	110	130		
B	90	95	110	110	115	135	140	140	145

10-tägiges Intervall:

A	150	160	180	180	185	195	195	245
B	190	200	200	205	210	230	240	260

Die Berechnung erfolgte nach folgenden Formeln:

Anzahl der Meßwerte: n

Arithmetischer Mittelwert: $\bar{x} = \frac{\Sigma x}{n}$

Varianz: $s^2 = \frac{\sum (x - \bar{x})^2}{n - 1}$

Standardabweichung: $s = \sqrt{s^2}$

Nach Weglassen aller Meßwerte x, die bei der 1. Berechnung eine Differenz zum arithmetrischen Mittelwert von über dem 1,5-fachen der Standardabweichung zeigten, konnten folgende Werte ermittelt werden:

p.o. Intervall	Substitution	bish. Mittelwert	neuer Mittelwert	Anzahl der MW	Standardabw.	Standardabweichung in % des Mittelwerts
4	A	91,4	100,0	6	21,9	21,9
4	B	120,0	120,0	9	20,6	17,2
10	A	186,3	177,9	7	17,0	9,6
10	B	216,9	210,7	7	17,9	8,5

Signifikanz der Differenzen

4 Tage:

p.o. Intervall	Substanz	Varianz s^2	Standardabw. s	Meßwert n	$s^2_{\bar{x}} = \frac{s^2}{n}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$
4	A	480	21,9	6	80	8,94	100,0
4	B	425	20,6	9	47,2	6,87	120,0

gemeinsame Standardabweichung $s_d = \sqrt{s^2_{\bar{x}_A} + s^2_{\bar{x}_B}} = 11,2$

Freiheitsgrad $m = n_1 + n_2 - 2 = 13$

Signifikanz p nach Tabelle: 0,10 d.h. 10 %

10 Tage:

p.o. Intervall	Substanz	Varianz s^2	Standardabw. s	Meßwert n	$s^2_{\bar{x}} = \frac{s^2}{n}$	$s_{\bar{x}}$	$\bar{x}$
10	A	290	17,0	7	41,4	6,43	177,9
10	B	319,7	17,9	7	45,7	6,76	210,7

gemeinsame Standardabweichung $s_d = s^2_{\bar{x}_A} - s^2_{\bar{x}_B} = 2,07$

Freiheitsgrad $m = n_A - n_B - 2 = 12$

t-Test: $t = \frac{\bar{x}_A - \bar{x}_B}{s_d} = 15,845$

Signifikanz p nach Tabelle: unter 0,01, d.h. unter 1 %

Beurteilung:

Es zeigte sich bei den zwei Gruppen mit viertägigem postoperativem Intervall bei hohen Standardabweichungen von 21,9 % und 17,2 % eine Signifikanz p des Unterschieds zwischen (A)- und (B)-substituierten von 10 %.

Bei den beiden Gruppen mit zehntägigem Intervall waren mit 9,6 % und 8,5 % wesentlich geringere Standardabweichungen festzustellen. Es zeigte sich eine signifikante Erhöhung des Berstungsdrucks der Anastomose durch F XIII-Substitution (p unter 1 %).

V. DISKUSSION

Beim Menschen fanden sich erhebliche Abweichungen vom F XIII-Normalbereich bei schwerwiegenden Erkrankungen wie Akutem Nierenversagen, Lebererkrankungen, Akuten Leukämien oder Infektionen im Kindesalter (33, 6, 50, 18, 40, 42). Auch in der 2. Hälfte der Schwangerschaft wurden erniedrigte F XIII-Spiegel festgestellt (10). Die F XIII-Spiegel sanken bei all diesen Beobachtungen nie auf Werte unter 20 %. Im Gegensatz dazu fanden sich bei kongenitalem F XIII-Mangel Spiegel unter 2 %, oftmals überhaupt nicht meßbare Werte (8, 12, 17, 48).

Nach größeren chirurgischen Eingriffen fanden sich charakteristische F XIII-Verläufe: Nach der Operation kam es zu einem stetigen Abfall bis zu einem Minimum am 4. - 6. Tag, anschließend zu einem langsamen Anstieg bis zum Ausgangswert am 10. - 15. Tag. Die Stärke des Abfalls war von der Art und dem Schweregrad der Operation abhängig.

CASSAU fand 1969 einen besonders starken Abfall nach Magenresektionen und nach Colon-Resektionen einen wesentlich stärkeren Abfall als bei Palliativeingriffen am Dickdarm (9). DÜRR und FÜRSTENBERG stellten eine deutliche Senkung des F XIII-Spiegels nach Struma- und Magenoperationen fest (14, 20). HOSENFELD beschrieb einen Zusammenhang zwischen OP-Dauer und Stärke des F XIII-Abfalls (26). Diese Beobachtungen konnten auch durch die eigenen Untersuchungen bestätigt werden, wo bei gastrektomierten Kaninchen ein stärkerer F XIII-Abfall auftrat als bei jejunostomierten Kaninchen.

Gleichzeitig mit dem F XIII-Abfall beobachteten mehrere Autoren einen Anstieg der Fibrinogen-Konzentration und einen Abfall der fibrinolytischen Aktivität im Blut. Die-

se Werte normalisierten sich nach Ablauf der Wundheilung parallel zum F XIII (20, 14, 45). Trat im Verlauf der Wundheilung eine Komplikation in Form einer Wunddehiszenz bzw. Platzbauch auf, so verzögerte sich der Wiederanstieg des F XIII nach dem 6. Tag erheblich und sank zum Teil auf noch niedrigere Werte ab. Auffallend war bei diesen Patienten, daß bereits im Zeitraum davor ein Anstieg der Fibrinogen-Konzentration ausgeblieben war (45). CASSAU betrachtete Fibrinogenanstieg und Abfall der fibrinolytischen Aktivität als kompensatorische Reaktion auf den F XIII-Abfall und das Ausbleiben dieser Reaktion als Vorstufe einer Wunddehiszenz (9).

Als Ursachen für den F XIII-Abfall kommen folgende Erklärungsmodelle in Frage:

1. Reduzierte Synthese durch während der Operation aufgetretene passagere Leberfunktionsstörung.
2. Erhöhter Verbrauch von F XIII.
3. Zerstörung oder Inhibition der F XIII-Wirkung durch spezifische Antikörper.

Betrachtet man den Verlauf des F XIII-Spiegels in Relation zu den verschiedenen Phasen der Wundheilung, so ergibt sich:

Das erst nach einigen Tagen eintretende F XIII-Minimum läßt sich nicht mit einer passageren Leberfunktionsstörung erklären, zumal einerseits die Leber nicht als Produktionsort gesichert ist und andererseits Megakaryozyten mindestens die Hälfte des Plasma-F XIII produzieren.

Ein Verbrauchsmechanismus erklärt nur den in der Anfangsphase der Wundheilung auftretenden F XIII-Abfall durch vermehrte Aktivität bei der Fibrinvernetzung. Das Auftreten des Minimums erst am 4. bis 6. Tag und der weitere Abfall nach Wunddehiszenz lassen eine weitere Funktion

des F XIII vermuten. Diese könnte mit der Kollagensynthese und deren Stabilisierung während der reparativen Wundheilungsphase zusammenhängen. So postulierte CASSAU eine sogenannte "intrinsic"- und eine "extrinsic"-Funktion des F XIII. Danach würde der "intrinsic"-F XIII die Stabilisierung von Fibrin, der "extrinsic"-F XIII die Polymerisierung zu Kollagen und die spätere Kollagenolyse steuern (9). Während der reparativen Wundheilungsphase werden in das Wundgebiet einsprossende Endothelzellen durch Plasminogenaktivatoren verstärkt fibrinolytisch aktiv. Auch an diesem Vorgang wäre eine regulierende Funktion von F XIII denkbar.

Der übermäßig starke F XIII-Abfall bei Wunddehiszenzen und die Beobachtung, daß dehiszente Wunden immer auch bakteriell kontaminiert sind, läßt die von SCHRAMM 1977 postulierte Zerstörung von F XIII durch bakterielle Proteasen oder Granulozytenproteasen als mitbeteiligt erscheinen (44).

Der stärkere Abfall bei größeren und längerdauernden Eingriffen soll als Folge der dabei entstehenden größeren Wundfläche betrachtet werden. So ging bei den eigenen Untersuchungen der starke F XIII-Abfall nach Gastrektomien mit einer relativ großen Wundfläche einher.

Die in klinischen Untersuchungen deutlich gewordenen Unterschiede im F XIII-Abfall nach Colon-Resektion und Palliativeingriffen am Colon oder resezierenden und nichtresezierenden Eingriffen am Magen sind sicherlich auf die gleiche Ursache zurückzuführen.

Da menschliches F XIII-Konzentrat schon in mehreren tierexperimentellen Untersuchungen erfolgreich zur Substitution angewendet worden war, konnte von einer Verträglichkeit und Wirksamkeit auch beim Kaninchen ausgegangen werden.

Nach einmaliger Substitution von 2 ml gelöstem F XIII-Konzentrat (≙ der Aktivität in 125 ml Humanplasma) konnte KARGES (1978) die F XIII-Spiegel bei Kaninchen um rund 80 % des Ausgangswertes steigern (27). Bei eigenen Messungen zeigte sich noch 24 Stunden nach einmaliger Substitution von 2 ml F XIII-Konzentrat ein Anstieg der F XIII-Konzentration um 100 %. Da diese Injektion über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum täglich einmal wiederholt wurde, kann davon ausgegangen werden, daß bei den substituierten Tieren ein konstant hoher F XIII-Spiegel vom Doppelten des Normalwertes gehalten werden konnte.

Messungen ergaben, daß auch nach mehrmaliger Injektion eine Konzentration von 300 % des Ausgangswertes nicht erreicht wurde. Es trat also keine Kummulation des zugeführten F XIII auf. Um den Abfall des F XIII-Spiegels nach Gastrektomien beim Kaninchen auszugleichen, genügt schon eine kleinere Menge F XIII-Konzentrat als die in den vorliegenden Versuchen eingesetzte. Ausreichend wäre eine tägliche Injektion von 1 ml F XIII-Konzentrat, was der in 67,5 ml Humanplasma enthaltenen F XIII-Aktivität entspräche.

TAUBER (1974) steigerte den F XIII-Spiegel im Tierversuch auf das Fünffache des Ausgangswertes (45). Er fand zwar keinen Einfluß auf die Wundheilung, aber einen signifikant höheren Anteil an letalen Komplikationen bei den substituierten Versuchstieren. Diese Erhöhung letaler Komplikationen bzw. allergischer Sofortreaktionen auf Injektion von F XIII konnte in den eigenen Versuchen nicht nachgewiesen werden.

In klinischen Untersuchungen konnten FÜRSTENBERG (1975) und GIERHAKE (1974) durch Substitution den postoperativen F XIII-Spiegel auf dem präoperativen Wert halten (20, 22). Die dabei verwendeten Mengen (präoperativ und am 2., 3., 4. und 7. postoperativen Tag jeweils die in 500 ml Serum enthaltene Aktivität) waren im Verhältnis zur Gesamtblutmenge geringer als die in vorliegenden Experimenten gegebenen, aber doch voll ausreichend (20).

FÜRSTENBERG konnte bei 106 Abdomen-Operationen eine signifikant geringere Wundheilungsstörungsrate durch F XIII-Substitution erreichen (20). GIERHAKE kam bei 276 verschiedenen Operationen zum gleichen Ergebnis (22). WILL (1974) beurteilte den Heilungsverlauf nach Osteotomien und Zystektomien im Kieferbereich und beobachtete raschere Epthelialisierung und somit verkürzten Wundheilungsverlauf nach F XIII-Substitution (52).

In verschiedenen Tierversuchsmodellen sollten weitere Parameter zur Beurteilung der Wundheilung vergleichend bestimmt werden. Bei Ratten, Meerschweinchen oder Kaninchen wurden Schnitte definierter Größe in Bauchhaut, Muskelfaszie oder Glutealmuskulatur gelegt und nach bestimmten postoperativen Intervallen
die Reißfestigkeit der verheilenden Wunde geprüft (2, 3, 45). BIEL fand dabei eine Erhöhung der Reißfestigkeit durch F XIII-Substitution nur an einem der drei gemessenen Termine (2). BLÜMEL stellte allgemein eine höhere Reißfestigkeit fest (3), TAUBER dagegen konnte keine signifikante Steigerung der Reißfestigkeit durch F XIII-Substitution erzielen (45).

MARKTEL beurteilte das Wundgranulationsgewebe 7 Tage nach Setzen einer zirkulären Rückenwunde und fand eine verbesserte Wundheilung nach lokaler und intravenöser Applikation von F XIII (35).

BRAUN konnte eine geringere Abstoßung von autologen Hauttransplantaten (7), MATRAS ein besseres Einwachsen von Nerventransplantaten durch einen F XIII-enthaltenden Gewebekleber beobachten (36).

KIRSCHNER beurteilte histologisch die Reepithelialisierung nach Zahnextraktion bei Hunden und konnte durch F XIII-Substitution ein besseres Ergebnis erzielen (28). SPÖNGLER (1976) erreichte durch lokale Anwendung eines F XIII-enthaltenden Klebers bei Ratten eine erhöhte Festigkeit von autologen Transplantaten der Haut, histologisch konnte jedoch kein Unterschied in der Granulationsgewebsbildung gegenüber der Vergleichsgruppe nachgewiesen werden (43).

Da es sich bei all diesen Tierversuchen um relativ kleine Eingriffe handelte, war ein größerer postoperativer F XIII-Abfall bei nicht-substituierten Versuchstieren eigentlich nicht zu erwarten, was zum Teil auch durch F XIII-Bestimmung im Serum nachgewiesen wurde (45). Daher wurde bei den postoperativ substituierten Tieren nicht ein Mangel ausgeglichen, sondern der normale F XIII-Gehalt erheblich angehoben. Dies könnte ein Grund sein für die zum Teil nur gering oder gar nicht beeinflußten Ergebnisse nach F XIII-Substitution.

Nach Gastrektomien bei Kaninchen konnte in den eigenen Versuchen ein starker postoperativer F XIII-Abfall erreicht werden. Dies korreliert mit dem auch beim Menschen gemessenen erheblichen Absinken der F XIII-Konzentration nach großen Magenresektionen.

Wie auch KRAUSE (1969) bei Ösophagogastrostomien am Kaninchen feststellte, ist die Operationsbelastung sehr groß, so daß die letale Komplikationsrate mit 24 % sehr hoch lag. (31)

Das zeigte sich auch bei den eigenen Versuchen, wo 19 % aller F XIII-substituierten und 34,8 % aller Vergleichstiere Wundheilungsstörungen in Form von Nahtinsuffizienzen, Abszeßbildungen und Nekrosen im distalen Ösophagus aufwiesen. Die Messung des Berstungsdruckes der Nahtstelle stellte einen brauchbaren Parameter zur Beurteilung des postoperativen Wundheilungsfortschritts dar, der auch von anderen Autoren mehrfach beschrieben wurde (24, 45). Eine Beurteilung durch Reißfestigkeitsprobe mit Mikrozugmaschinen erscheint hier weniger geeignet. Durch Druckbelastung von innen her wird am ehesten die physiologisch auftretende Belastung simuliert.

Im Vergleich zu den verschiedenen Phasen der Wundheilung (30) fällt ein viertägiges postoperatives Intervall noch in die Proliferationsphase, während nach zehntägigem postoperativem Intervall bereits die Reparationsphase begonnen hat.

Es ist nach den vorliegenden Ergebnissen offensichtlich, daß die F XIII-Substitution zu einer Stabilisierung der Wundheilung führt. Eine signifikante Beeinflussung der Anastomoseninsuffizienzrate war jedoch nicht nachweisbar. Es ist aber denkbar, daß bei Absinken des F XIII-Spiegels im Blut unter 50 % der Norm tatsächlich auch eine erhöhte Rate an Nahtdehiszenzen festzustellen ist. Dies zu überprüfen bleibt weiteren experimentellen Untersuchungen vorbehalten.

Es ist auffallend, daß bei Kindern mit kongenitalem Mangel an F XIII schon durch geringes Anheben des F XIII-Spiegels auf Werte über 2 % des Normalwerts ein guter Schutz vor Komplikationen bei Traumata wie subcutanen Haematomen, intracerebraler Blutung, postoperativen Blutungen erzielt wurde (48, 49). Bei Patienten mit präoperativ normalen oder etwas verminderten F XIII-Spiegeln zeigte sich hingegen bei postoperativem Abfall von

50 % der Norm bereits eine erheblich größere Rate von Wundheilungsstörungen.

DUCKERT fand 1970 bei 14 Patienten mit hereditärem F XIII-Aktivitätsmangel mit Hilfe von F XIII-Antiserum ein offensichtlich gleiches, aber funktionsloses Protein, dessen Konzentration ungefähr 40 - 55 % des normalen F XIII-Wertes betrug (12). Möglicherweise könnte es sich dabei um einen Faktor handeln, der zwar nicht mehr die Fähigkeit zur Fibrinstabilisierung, wohl aber eine andere, noch näher zu definierende Funktion im Verlauf der Wundheilung beibehalten hat.

Aufgrund der vorliegenden Versuche am Kaninchen kann man auch beim Menschen auf einen beschleunigten Wundheilungsverlauf durch Ausgleich des postoperativen F XIII-Abfalls schließen. Dies umso mehr, da bereits in mehreren klinischen Studien eine Verminderung der postoperativen Komplikationsrate nach F XIII-Substitution beschrieben wurde (20, 22). Besonders zu empfehlen ist die Substitution nach Operationen, die von einem starken Absinken des F XIII-Spiegels begleitet sind (Magen-, Struma-, Kolonresektionen) und bei denen die Gefahr einer bakteriellen Kontamination groß ist (Intestinaltrakt). Auch bei Patienten, die durch Leber- und Nierenvorschädigung einen komplizierten Wundheilungsverlauf befürchten lassen, erscheint eine F XIII-Substitution sinnvoll.

VI. ZUSAMMENFASSUNG

An 52 gemischtrassigen Kaninchen wurde eine totale Gastrektomie und anschließende ösophagoduodenale Anastomose durchgeführt.

Ein Teil der Tiere wurde mit einer täglichen Menge von 2 ml F XIII-Konzentrat (≙ Aktivität in 125 ml Humanserum) im Doppelblindversuch substituiert. Die F XIII-substituierte Gruppe konnte über den Beobachtungszeitraum von 10 Tagen auf einem konstanten F XIII-Wert von 200 % des Normalwerts gehalten werden. Die Vergleichsgruppen zeigten einen postoperativen Abfall bis 50 % des Ausgangswertes mit anschließender Normalisierung bis zum 10. Tag.

Bei Beurteilung des Berstungsdruckes der Anastomose nach dem 4. und 10. postoperativen Tag ergaben sich jeweils höhere Werte für die Gruppe mit F XIII-Substitution, die am 10. Tag statistisch signifikant waren.

In der mit F XIII-substituierten Gruppe trat außerdem eine geringere Wundheilungsstörungsrate auf. Es bestätigte sich damit, daß der Faktor XIII wesentlich zur Stabilisierung der Wundheilung beiträgt. Es ist daher eine Faktorensubstitution bei Absinken des F XIII-Spiegels auf Werte um 50 % der Norm angezeigt.

VIII. LITERATURVERZEICHNIS

1. BECK,E., DUCKERT,F., VOGEL,A.
Der Einfluß des Fibrin stabilisierenden Faktors auf Funktion und Morphologie von Fibroblasten.
Z Zellforschung 57 (62) 327

2. BIEHL,H., BOHN,H., RONNEBERGER,H.
Beschleunigung der Wundheilung durch Faktor XIII.
Arzneimittelforschung 21 (71) 1429 - 1430

3. BLÜMEL,J., KÖHNLEIN,H.E. et al.
Faktor XIII - Substitution. Prüfung auf Reiß - festigkeit im Tierversuch.
Lang. Arch. Suppl. Chirurg. Forum (74)

4. BOHN,H., HAUPT,H., KRANZ,T.
Die molekulare Struktur der Fibrin stabilisierenden Faktoren des Menschen.
Blut 25 (72) 235

5. BOHN,H. et al.
Isolierung und Charakterisierung eines FSF aus menschlichen Plazenten.
Arzneimittelforschung 21 (71) 1432 - 1439

6. BRAUN,K., WENZEL,E., BREDDIN,K.
Gestörte Fibrinverfestigung bei chronischen Leber - erkrankungen und Dysproteinämien.
Med. Welt 23 (72) 1390

7. BRAUN,F., HOLLE,J., KOVAC,W.
Untersuchung der Replantation autologer Vollhaut - transplantate mit Hilfe des Faktor XIII.
Wie. Med. Woschr. 14 (75) 213

8. BRITTEN,A.
Congenital Deficiency of F XIII.
Am. J. of Med. 43 (67) 751

9. CASSAU, D., SIEWERT,R., OSTEN,W.
Fibrinstabilisation und Fibrinolyse.
Chirurg 40 (69) 76

10. COOPLAND,A., ALKJAERSING,N., FLETCHER,A.
Reduction in plasmafactor XIII during pregnancy.
J. Lab. Klin. Med. 73 (69) 144

11. DICK,W.
Ist die Anastomosierung des Duodenums mit dem Oeso - phagus nach Magenextirpation zweckmässig.
Zentralbl. für Chirurgie 21 (53) 865

12. DUCKERT,F.
Hereditärer Mangel an Faktor XIII Aktivität.
Schweiz. Med. Woschr. 100 (70) 328

13. DUCKERT,F.
Clinical disorders due to the deficiency of F XIII.
Semin. in Haematol. 5 (68) 144

14. DÜRR,W., HELLER,W., KOSLOWSKI,L., MATIS,P.
Beitrag zum Nachweis und klinische Bedeutung des Faktor XIII.
Med. Welt 20 (N.F.) (69) 761

15. DÜRR,W.
Trasylol, Wundheilung und Faktor XIII.
Inauguraldissertation Tübingen 1969

16. DVILANSKY,A., BRITTEN,A., LOEWY,A.
Factor XIII assay by an isotope method.
Brit. J. Haematology 18 (70) 399

17. EGBRING,R., TROBISCH,H., HAVEMANN,K., MALCHOW,H.
Untersuchungen zur Blutungsneigung bei akuten Leukämien.
Sonderdruck Leukämie (Gross, v.d.Loo)
Springer - Verlag (72)

18. EGBRING,R., ANDRASSY,K. et al.
Untersuchungen bei 2 Patienten mit angeborenem Faktor XIII Mangel.
Thrombos. Diathes. Haemorrh. 23 (70) 313

19. EGLI,H., BEESER,H.
Bestimmung des Gerinnungsfaktor XIII nach Bohn und Haupt.
Sonderdruck aus Leber und Blutstillung. (72) 339

20. FÜRSTENBERG, H.S., SCHNEIDER,B. et al.
Aseptische Wundheilungsstörungen und F XIII - Mangel
Die gelben Hefte XV (75) 114

21. GIERHAKE, VOLKMANN,W., BECKER,W.
Faktor XIII - Konzentration und Wundheilung.
D Med. Woschr. 95 (70) 1472

22. GIERHAKE,F., PAPASTAVROU,N. et al.
Prophylaxe postoperativer Wundheilungsstörungen durch Faktor XIII - Substitution.
D Med Woschr. 99 (74) 1004

23. LERNECK, A., CRAWFORD, B.
The esophageal anastomotic leak.
Am. Surg. 132 (76) 794

24. HERZOG, B.
Mikroangiographische Studien am Rattendarm.
Helv. Chir. Acta 38 (71) 179

25. HERNANDEZ, M., RICHTER,H.
Die Wundheilung - theoretische und praktische Grundlagen.
G. Thieme - Verlag Stuttgart (70)

26. HOSENFELD,D., KAISER,N.
Das Verhalten des Faktor XIII nach Operationen I und II .
D Med Welt 20 (69) 286 und 1170

27. KARGES,HE., HEIMBURGER,N.
Rapid F XIII activity assay
Mitteilungen der Behringwerke AG, Marburg (78)

28. KIRSCHNER,H., BOLZ,U., FRECH,H.
Heilung von Zahnextraktionswunden.
D Zahnärztliche Zeitg. 32 (77) 676

29. KNOCHE, H. SCHMITT,G.
Autoradiographische Untersuchungen und Einflüsse
von F XIII auf die Wundheilung.
Arzneimittel - Forschung 26 (76) 547

30. KOSLOWSKI,L.
Wundheilung, Wundinfektion, Wundbehandlung.
Chirurg 8 (67) 347

31. KRAUSE,F.
Die Oesophagogastrostomie.
Habilitationsschrift Chirurgie Tübingen (69) Um 9709

32. LAKI,K., LORANT,L.
On the solubility of fibrin clots.
Science 108 (48) 280

33. LINDNER,J., HUBER,P.
Biochem. und morpholog. Grundlagen der Wundheilung.
Med Welt 24 (73) 897

34. LOSOWSKY,M., WALLS,W.
Abnormal fibrin stabilisation in renal failure.
Thromb. Diath. Haemorrh. 22 (69) 216

35. MARKTL,W., RUDAS,B.
Effect of F XIII on woundgranulation.
Thromb. Diath. Haemorrh. 37 (74) 578

36. MATRAS,H., DINGES,HP.
Zur nahtlosen Nerventransplantation im Tierexp..
Wie. Med. Woschr. 37 (72) 517

37. MC DONAGH,J., KIESSELBACH,TH.
Factor XIII in human plasma and platelets.
J. Clinic Invest. 48 (69) 940

38. MÜLLER,G., KIENINGER,G., BUSTAMANTE,I.
Vergleichende Untersuchungen ein- und zweireihiger Anastomosen.
Lang. Arch. Chir. 346 (78) 37

39. OBERDORFER,A.
Zur Anwendung immunchemischer Methoden.
Lang. Arch. Chir. 327 (70) 303

40. RASCHE,H., DIETRICH,M.
Hämostasestörungen der akuten Leukämie.
Blut 30 Heft 3 (75) 153

41. RASCHE,H.
Blutgerinnungsfaktor XIII und Fibrinstabilisierung.
Klin. Woschr. 53 (75) 1137

42. RATH,W., STRÖDER,J.
Über das Verhalten von F XIII bei Gesunden und Kranken im Kindesalter.
Klin. Woschr. 50 (72) 265

43. SPÄNGLER,HP.
Gewebeklebung und lokale Blutstillung mit Fibrinogen Thrombin und Faktor XIII.
Wie. Klin. Woschr. 88 (76) Heft 4

44. SCHRAMM,W., SCHAARSCHMITT,K. et al.
Zur Pathogenese der postoperativen Bauchwandruptur.
Münch. Med. Woschr. 119 (77) 690

45. TAUBER,R., SEIDEL,W., SCHÄFER,R.
Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Faktor XIII auf Reißfestigkeit von Kaninchenfaszien.
Arzneim. Forschung 24 Nr. 10 (74) 1557

46. THIES,HA. et al.
Neue Erkenntnisse über die Pathogenese und Prophylaxe des Platzbauches.
Med. Welt 18 (67) 320

47. THIES,HA., WAHL,R., HAHNEFELD,R.
Hämatologische Kontrollen der Knochenbruchheilung.
Lang. Arch. Chir. 327 (70) 1207

48. TROBISCH,H., EGBRING,R.
Substitution mit Faktor XIII bei kongenitalem Mangel.
D Med. Woschr. 97 (72) 499

49. WACHTEL, E.
Biochemische und klinische Bedeutung von Faktor XIII.
Pharm. Zeitg. 118 (73) 1571

50. WALLS,WD., LOSOWSKY,MS.
Abnormal Factor XIII in hepatic diseases.
Chromb. Diath. Haemorrh. 21 (69) 134

51. WAYAND,E., WAYAND,W.
Indikation und Technik der Oesophagoduodenostomie.
Zbl. Chir. 101 (76) 466

52. WILL,F.
Faktor XIII - Konzentrat bei Osteotomien und Zystektomien.
Zahnärtztl. Welt 83 (74) 323

53. WINKLE,W.
The fibroblasts in wound healing.
Surg. Gyn. & Obst. (67) 369

LEBENSLAUF

Am 6.2.1950 wurde ich, Martin Haiges, als zweites von vier Kindern des Elektromeisters Helmut Haiges und seiner Ehefrau Johanna, geb. Stahl, in Bönnigheim, Kreis Ludwigsburg, geboren.

Von 1956 - 1960 besuchte ich die Volksschule, anschließend das Progymnasium in Bönnigheim, welches ich 1966 mit der Mittleren Reife abschloß. Von 1966 bis 1968 verbrachte ich meine Lehrzeit als Elektroinstallateur im Betrieb meines Vaters. Nach erfolgreicher Gesellenprüfung im Elektrohandwerk 1968 studierte ich 3 Jahre Elektrotechnik an der Ingenieurschule Esslingen, die ich 1971 mit der Ingenieurprüfung beendete. Im Anschluß daran arbeitete ich 2 Jahre als Entwicklungshelfer in einem Projekt des Deutschen Entwicklungsdienstes in Peru.

Im Sommersemester 1974 begann ich das Medizinstudium an der Universität Tübingen. Ich bestand die Ärztliche Prüfung am 21.4.1980 in Ostfildern, Ruit.

Offsetdruck Spengler
Lessingstraße 4 · 7401 Neustetten 1
Telefon (07472) 22145